

# Papillomavirus humain et dysplasies anales: diagnostic, dépistage et traitement

Daniel Dindo, Markus Weber

Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefässchirurgie, Stadtspital Triemli, Zürich, Suisse

## Quintessence

- L'incidence du cancer de l'anus est en augmentation à l'échelle mondiale, avant tout chez les hommes homosexuels.
- L'infection anale par le papillomavirus humain (HPV) est considérée comme le principal facteur de risque de développer un cancer de l'anus.
- La prévalence de l'infection anale à HPV chez les hommes homosexuels VIH-négatifs s'élève à 50–60%. Chez les hommes homosexuels séropositifs au VIH, la prévalence avoisine les 100%.
- La néoplasie intraépithéliale anale (AIN pour *anal intraepithelial neoplasia*) associée au HPV est considérée comme une lésion précurseur du cancer de l'anus. Une AIN est diagnostiquée chez env. 20% des hommes homosexuels VIH-négatifs, 5–10% d'entre eux présentant déjà une dysplasie épithéliale de haut grade (AIN 2–3). Toutefois, la prévalence des AIN de haut grade est nettement plus élevée chez les hommes homosexuels HIV-positifs, chez qui elle atteint jusqu'à 50%.
- Dans des modèles hypothétiques chez des patients à risque élevé (hommes homosexuels VIH-positifs) et chez des hommes homosexuels VIH-négatifs, les examens de dépistage par cytologie anale et anoscopie à haute résolution se sont révélés être économiques et efficaces. Toutefois, les examens anaux de dépistage devraient également être recommandés pour les femmes séropositives au VIH et pour les femmes présentant des dysplasies cervicales.

## Epidémiologie du cancer anal

Au cours de ces dernières années, le cancer anal a suscité une attention toute particulière en raison de son incidence en brutale augmentation. Au cours des années 1970, l'incidence du cancer anal s'élevait à env. 1 pour 100 000 habitants et les hommes étaient légèrement moins touchés que les femmes. Depuis lors, l'incidence a doublé, avec une répartition désormais équitable entre les deux sexes [1]. L'incidence du cancer anal est en très forte augmentation avant tout dans la population homosexuelle masculine: avant le début de l'épidémie de SIDA en 1982, l'incidence du cancer anal dans cette population était de 3,7 pour 100 000 (1973–1978). Depuis, elle est passée à 20,6 pour 100 000 (1996–1999) [2]. Ces chiffres correspondent à l'incidence du cancer du col de l'utérus avant la mise en place d'examen de dépistage standardisés [3]. Chez les hommes homosexuels VIH-positifs, l'incidence actuelle atteint même 137 à 225 pour 100 000 [4, 5]. L'incidence du cancer anal est également accrue de 10 à 100 fois chez les patients sous immunosuppression [6].




Daniel Dindo

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêt en relation avec cet article.

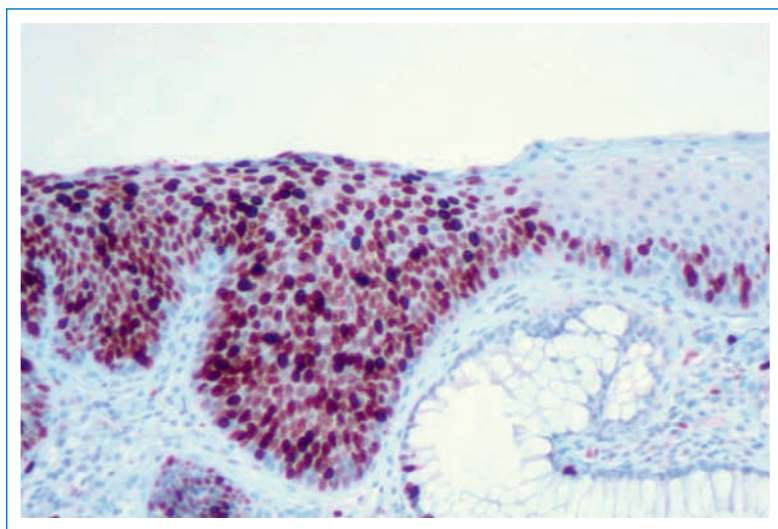
## Analogie entre le cancer du col de l'utérus et le cancer de l'anus

Tout comme le cancer du col de l'utérus, la majorité des cancers anaux sont attribuables à une infection à HPV [7]. Aujourd'hui, plus de 150 sous-types de HPV sont connus. Parmi ces sous-types, 15 sont considérés «à haut risque» en raison de leur potentiel oncogène (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82), trois sont considérés comme «potentiellement à haut risque» (26, 53, 66) et 12 sont considérés comme «à bas risque» (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et CP6108) [8]. L'HPV-16, le sous-type à haut risque le plus fréquent dans le cancer du col de l'utérus, est également mis en évidence dans env. 75% de tous les cancers anaux. Le potentiel oncogène d'un sous-type de HPV est encore davantage renforcé en cas de co-infections par des autres sous-types de HPV. Ces co-infections sont très fréquentes dans la population homosexuelle masculine [9]. Mise à part leur étiologie commune, il existe encore d'autres parallèles entre le cancer anal et le cancer du col de l'utérus. La zone de transformation du col utérin et du canal anal est considérée comme un site de prédilection de l'infection à HPV. La zone de transformation correspond au lieu où se rencontrent deux épithéliums différents. Au niveau du col de l'utérus, il s'agit de la jonction entre l'épithélium pavimenteux exocervical et l'épithélium cylindrique endocervical; au niveau du canal anal, il s'agit de la jonction entre l'épithélium pavimenteux de l'anus et l'épithélium cylindrique du rectum. La jonction correspond anatomiquement à la ligne dentelée.

Comme pour le cancer du col utérin, la survenue du cancer anal passe par des stades précancéreux. Par analogie avec les néoplasies intraépithéliales cervicales (CIN), les dysplasies anales sont classifiées en trois stades (néoplasies intraépithéliales anales; AIN 1–3). L'AIN 1 correspond à des anomalies des cellules basales limitées au tiers inférieur de l'épithélium; dans l'AIN 2, les anomalies cellulaires couvrent les deux premiers tiers de l'épithélium; dans l'AIN 3, tout l'épithélium est concerné par ces anomalies (fig. 1 ). Parmi les anomalies cellulaires typiques figurent la polarité cellulaire, le pléo-

## Abréviations

AIN	Anal intraepithelial neoplasia (néoplasie intraépithéliale anale)
HPV	Human papillomavirus (papillomavirus humain)
PCR	Polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine



**Figure 1**  
Dysplasie épithéliale de haut grade (AIN 3). Des cellules dysplasiques (en brun) sont présentes sur tout l'épithélium (coloration avec le marqueur de prolifération Ki-67), alors que l'épithélium normal (à droite) présente uniquement une activité nucléaire physiologique au niveau de la membrane basale.

Infection anale à HPV	→ dysplasie anale	→ cancer anal
<b>Incidence</b>	<b>Incidence</b>	<b>Incidence</b>
Femmes	Femmes, VIH-nég. 25%	Femmes, VIH-nég. 6%
Hommes hétérosexuels	Femmes, VIH-pos. 12%	Femmes, VIH-pos. 21%
Hommes homosexuels, VIH-nég.	Hommes hétérosexuels ?	?
Hommes homosexuels, VIH-pos.	Hommes homosexuels, VIH-nég. 50%	Hommes homosexuels, VIH-pos. 70-225/100 000
	Hommes homosexuels, VIH-pos. 100%	

**Figure 2**  
Infection anale par le papillomavirus humain.

morphisme nucléaire, l'hyperchromatisme et la koilocytose typique de l'infection virale (halo cytoplasmique périnucléaire révélateur d'une infection virale active avec réplication). L'AIN 1 correspond à une dysplasie de bas grade, tandis que l'AIN 2 et l'AIN 3 correspondent à une dysplasie de haut grade. Les lésions de bas grade peuvent régresser spontanément, ce qui n'est pratiquement jamais le cas pour les lésions de haut grade [10].

### Epidémiologie de l'infection anale à HPV

Il est admis qu'env. 80% des adultes sexuellement actifs présentent une infection génitale à HPV à un moment donné de leur vie. Une infection par un sous-type spécifique de HPV dure généralement entre 6 mois et 2 ans. Au cours des 2 ans suivant une infection à HPV, 90% des patients éliminent le virus spontanément [11].

Dans une étude récente, la prévalence de l'infection anale à HPV chez les hommes hétérosexuels était de 12% (fig. 2 [12]), avec 7% des sujets examinés présentant un sous-type oncogène d'HPV dans le canal anal [12]. Chez les femmes, la prévalence des infections anales à HPV est comparable à celle des infections cervicales, s'élevant à 13-29% [13]. Contrairement à la prévalence spécifique à l'âge des infections cervicales à HPV chez les femmes, qui diminue après l'âge de 30 ans [14], la pré-

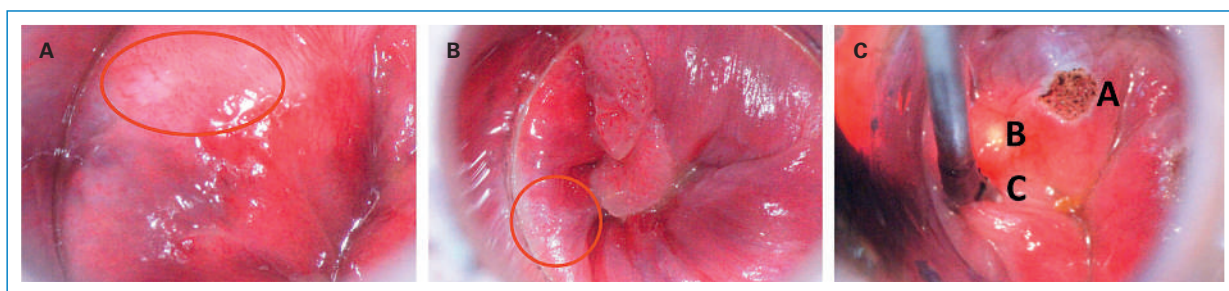
valence des infections anales à HPV chez les hommes semble rester constante [12, 15]. Chez les hommes homosexuels VIH-négatifs, cette prévalence est de 50 à 60% [15]. En revanche, elle avoisine les 100% chez les hommes homosexuels séropositifs au VIH [16].

### Prévalence des dysplasies anales

Chez les hommes homosexuels VIH-négatifs, la prévalence des dysplasies anales est d'env. 20%, 5-10% de ces sujets présentant déjà une dysplasie épithéliale de haut grade (AIN 2-3). Toutefois, la prévalence des AIN de haut grade est nettement plus élevée chez les hommes homosexuels HIV-positifs, chez qui elle atteint jusqu'à 50% (fig. 2) [17]. Dans le cadre d'un examen de dépistage réalisé chez 448 hommes homosexuels VIH-positifs, une AIN 1 a été diagnostiquée chez environ un tiers des patients et une AIN 2-3 chez un autre tiers des patients. Un cancer anal était déjà présent chez 2,5% des patients [18]. Il existe relativement peu d'études concernant la prévalence des dysplasies anales chez les femmes. Dans une étude, des dysplasies anales ont été détectées chez 6% des femmes VIH-négatives et chez 21% des femmes VIH-positives [19].

### Dépistage des néoplasies intraépithéliales anales et du cancer anal

Au cours des dernières décennies, l'incidence du cancer du col utérin a pu être réduite de 70% dans les pays développés grâce à la mise en place d'examen de dépistage standardisés. En ce qui concerne le cancer anal, il n'existe pas de recommandations générales quant aux examens de dépistage. Toutefois, par analogie avec les contrôles gynécologiques annuels pour la prévention du cancer du col utérin, dont l'efficacité est actuellement incontestée, il faudrait également émettre des recommandations générales concernant les examens de dépistage pour la prévention du cancer anal chez les sujets présentant un risque élevé (hommes homosexuels VIH-positifs) et chez ceux présentant un risque accru. Les autorités sanitaires de l'Etat de New York sont pour l'instant la seule institution étatique à préconiser des examens annuels de dépistage chez tous les hommes homosexuels VIH-positifs, chez les hommes homosexuels VIH-négatifs ayant des antécédents de condylomes génitaux et chez toutes les femmes présentant des anomalies au niveau de la cytologie gynécologique [20]. Toutefois, au vu de l'état des connaissances, ces recommandations devraient également être étendues aux femmes VIH-positives. Chez les hommes homosexuels VIH-négatifs sans infection connue à HPV, un contrôle tous les 2 à 3 ans semble suffisant [21]. Lors de ces examens, il est recommandé de procéder à un toucher rectal, ainsi qu'à un frottis anal pour analyse cytologique. En principe, le frottis anal peut être réalisé par le médecin de famille ou par l'infectiologue traitant. En cas d'anomalies découvertes à l'analyse cytologique du frottis, il est néanmoins indiqué de réaliser une anoscopie à haute résolution dans un centre spécialisé.



**Figure 3**

- A** Anuscopie à haute résolution: dysplasie épithéliale de haut grade à 11 heures (cercle rouge; grade histologique: AIN 3).  
**B** Anuscopie à haute résolution: condylomes intra-anaux avec AIN 3 confirmée histologiquement à 7 heures (cercle rouge).  
**C** Ablation ciblée au laser CO<sub>2</sub> et prélèvement biopsique guidés par anuscopie haute résolution (**A** = Statut après l'ablation au laser CO<sub>2</sub>; **B** = Laser destiné à une ablation ciblée au laser CO<sub>2</sub>; **C** = Biopsie à l'emporte-pièce avant ablation au laser CO<sub>2</sub>).

Dans des modèles hypothétiques chez des hommes homosexuels VIH-positifs et VIH-négatifs, la réalisation régulière de frottis anaux s'est révélée être une mesure économique [21, 22]. Toutefois, aucune étude prospective ayant évalué le rapport efficacité-coût n'a pour l'instant été conduite. Des données concernant le rapport efficacité-coût dans d'autres groupes à risque font également défaut. La sensibilité de la cytologie anale est comparable à celle de la cytologie cervicale, s'élevant à 60–80% [23, 24].

Compte tenu de la sensibilité limitée des frottis cytologiques, ceux-ci devraient toujours être complétés d'un examen clinique. A cet effet, l'anuscopie à haute résolution («high-resolution anoscopy») s'est avérée être supérieure à la proctoscopie conventionnelle. Cet examen permet d'inspecter la région anale et le canal anal avec un grossissement pouvant aller jusqu'à 20 fois. L'anuscopie à haute résolution permet de détecter des dysplasies subcliniques et de les traiter de manière ciblée (fig. 3A–C). Ainsi, l'anuscopie à haute résolution rend généralement inutiles les prélèvements biopsiques standardisés (cartographie anale). En cas de réalisation d'une proctoscopie seule, sans anuscopie à haute résolution, 50% des dysplasies anales ne sont pas détectées [25]. Toutefois, un sondage que nous avons réalisé auprès de plus de 6000 chirurgiens et dermatologues exerçant dans le domaine de la coloproctologie en Europe et en Australie a montré qu'actuellement, seuls 23% des médecins interrogés utilisaient l'anuscopie à haute résolution pour le diagnostic des dysplasies anales [26].

Une étape supplémentaire dans le diagnostic des infections anales à HPV réside dans le typage HPV au moyen de l'hybridation in situ ou de la PCR. La pertinence de ce typage est néanmoins encore contestée. La persistance d'une infection par un sous-type à haut risque durant plus d'un an augmente le risque de dysplasies [27]. Actuellement, env. 13% des chirurgiens et dermatologues exerçant dans le domaine de la coloproctologie réalisent un typage viral de façon routinière [26].

### Progression des AIN vers un cancer

Le taux de progression d'une AIN de haut grade vers un cancer anal est largement inconnu. Dans une petite étude

de Scholefield et al., sur un total de six patients immunodéprimés, trois ont développé un cancer anal en l'espace de 5 ans [28]. Dans une autre étude, 72 patients avec dysplasie de haut grade ont fait l'objet d'un suivi clinique; huit (13%) de ces patients ont présenté une progression vers un cancer anal [25]. Dans une autre étude encore, sur 446 patients homosexuels VIH-positifs, aucun des patients avec dysplasie de haut grade traitée n'a développé de cancer anal. Toutefois, cinq patients qui avaient refusé de traiter une dysplasie ont développé un cancer [18].

### Traitement de la néoplasie intraépithéliale anale

La prise en charge thérapeutique d'une AIN est sujette à controverses. Il n'y a pas encore de consensus définissant comment et à partir de quel stade traiter une AIN [26], étant donné que le comportement biologique des dysplasies anales est encore largement inconnu. Il existe fondamentalement deux manières de procéder en cas de mise en évidence d'une AIN: (1) attitude attentiste avec contrôles fréquents afin de diagnostiquer précocement un cancer anal; (2) stratégie agressive avec destruction de toutes les zones dysplasiques pour prévenir la survenue d'un cancer anal. Toutefois, certains arguments sont en défaveur de l'attitude attentiste. En effet, si un cancer anal se développe, la radio-chimiothérapie est très mal tolérée, particulièrement par les patients VIH-positifs, et elle est associée à une morbidité et à une mortalité substantielles. Par ailleurs, il a pu être montré dans un modèle de Markov que la réalisation d'un dépistage annuel chez les hommes homosexuels VIH-positifs et que la réalisation d'un dépistage tous les 2–3 ans chez les hommes VIH-négatifs avec destruction précoce des éventuelles zones dysplasiques augmentaient l'espérance de vie [21, 22].

Dans la mesure où il n'existe pas de preuves univoques concernant le dépistage des patients à risque (hommes homosexuels, patients VIH-positifs, femmes avec dysplasies cervicales) et le traitement de l'AIN, les lignes qui suivent doivent uniquement être prises comme des suggestions pour la pratique clinique. En principe, il est possible de décider du traitement en se basant sur le sta-

tut immunitaire du patient ainsi que sur la localisation (intra-anales ou périanale) et sur le grade de la dysplasie. Une dysplasie de bas grade ne doit pas nécessairement être traitée, car il est possible qu'elle régresse spontanément et qu'elle ne soit pas un précurseur direct d'un cancer anal. Un traitement est néanmoins recommandé en présence de symptômes cliniques, par ex. un prurit anal. Si une attitude attentiste est adoptée, le patient devrait toutefois être à nouveau contrôlé après 6 mois (patients VIH-positifs) ou après 12 mois (patients VIH-négatifs). En principe, les patients présentant une dysplasie de haut grade devraient être traités. En fonction de l'étendue de la zone touchée ou de la localisation, différentes options thérapeutiques sont disponibles. Les médicaments topiques, notamment l'imiquimod et la podophylline, sont avant tout indiqués en cas de lésions périanales peu étendues. Toutefois, la probabilité de guérison est faible en cas de traitement topique seul. Dans une méta-analyse, le traitement par imiquimod était associé à un taux de rémission complète de seulement 48% et à un taux de récurrence de 36% [29]. Au vu de ces résultats cliniques décevants, l'imiquimod ne devrait pas être utilisé en traitement primaire, mais uniquement en association avec un traitement ablatif [30]. L'application topique de 5-fluorouracile peut constituer une alternative [31].

Parmi les procédés ablatifs figurent la cryoablation, l'ablation au laser CO<sub>2</sub>, la destruction à l'électrocautère et l'excision chirurgicale. En cas de petites lésions périanales ou intra-anales, la cryoablation est une méthode appropriée, car elle peut être réalisée en ambulatoire, sans anesthésie. Toutefois, la cryoablation doit souvent être répétée à plusieurs reprises. En cas de lésion périanale ou intra-anales étendue, les procédés plus destructifs comme l'ablation au laser CO<sub>2</sub> ou l'électrocoagulation constituent de meilleures alternatives. L'ablation au laser CO<sub>2</sub> a l'avantage de ne pas laisser de cicatrices car la profondeur de pénétration du laser est très faible. Par ailleurs, l'ablation au laser CO<sub>2</sub> peut être combinée avec une anoscopie à haute résolution, ce qui permet une destruction très ciblée des zones anormales (fig. 3C). Une excision chirurgicale devrait être évitée en raison des plaies souvent très étendues et des cicatrices qui en résultent. Avant tout traitement ablatif, il convient de réaliser des biopsies des zones touchées afin de reconfirmer le diagnostic et d'exclure un cancer anal. À l'issue d'un traitement ablatif, des contrôles minutieux devraient dans tous les cas être réalisés en raison du taux élevé de récurrence des dysplasies (avant tout chez les hommes homosexuels VIH-positifs) et de l'absence de confirmation histologique de la radicalité de l'intervention.

## Résumé

L'incidence du cancer anal a doublé au cours des dernières décennies et elle augmente dramatiquement surtout chez les hommes homosexuels. L'AIN associée à l'infection à HPV est considérée comme un stade précancéreux. La prévalence de l'infection anale à HPV chez les hommes homosexuels VIH-négatifs s'élève à 50–60%. Chez les hommes homosexuels VIH-positifs, cette prévalence avoisine les 100%. Env. 20% des hommes homosexuels VIH-négatifs et des femmes VIH-positives présentent déjà une dysplasie. La prévalence des dysplasies de haut grade, qui sont considérées comme des lésions précancéreuses, est très élevée chez les hommes homosexuels séropositifs au VIH (50%). Malgré la fréquence des dysplasies épithéliales anales liées à HPV et l'augmentation des cas de cancer anal, il n'existe pas encore de recommandations générales concernant le dépistage, le traitement et la surveillance des patients présentant des dysplasies anales. Toutefois, la cytologie anale et l'anoscopie à haute résolution sont des examens de dépistage efficaces, qui devraient être recommandés pour les patients à risque.

### Remerciements

Nous remercions chaleureusement le Dr Achim Weber, médecin-chef, département de pathologie, Hôpital universitaire de Zurich, qui a aimablement mis à notre disposition l'image histologique (fig. 1).

### Correspondance:

PD Dr Daniel Dindo  
Leitender Arzt  
Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefässchirurgie  
Stadtspital Triemli  
Birmensdorferstrasse 497  
CH-8063 Zürich  
[daniel.dindo\[at\]triemli.zuerich.ch](mailto:daniel.dindo[at]triemli.zuerich.ch)

### Références recommandées

- Diamond C, Taylor TH, Aboumradi T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2005;32(5):314–20.
  - Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS* 1998;12(5):495–503.
  - Mathews C, Caperna J, Cachay ER, Cosman B. Early Impact and Performance Characteristics of an Established Anal Dysplasia Screening Program: Program Evaluation Considerations. *Open AIDS J* 2007;1:11–20.
  - Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999;281(19):1822–9.
  - Dindo D, Nocito A, Schettle M, Clavien PA, Hahnloser D. What Should We Do About Anal Condyloma and Anal Intraepithelial Neoplasia? Results of a Survey. *Colorectal Dis*. 2010 Mar 10. [Epub ahead of print]
- La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).